

University of Groningen

The effects of exposure to environmental chemicals on child development

Berghuis, Sietske Anette

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Berghuis, S. A. (2018). *The effects of exposure to environmental chemicals on child development*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

CHAPTER 10

Summary

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

About the author

Abbreviations

SUMMARY

The main focus of this thesis is on the influence of prenatal exposure to environmental chemicals on child development. Because several chemical compounds are resistant to chemical and biological degradation and accumulate in the food chain, they persist in the environment for several decades. Even after their production and use has been banned, exposure to these chemicals is ongoing via food, drinking water and air. An example of such persistent organic pollutants (POPs) are polychlorinated biphenyls (PCBs), which were produced between 1929 and 1985 and used in a variety of products including coolants in heat-transfer systems and plasticizers in plastics. Although the production and use of PCBs were banned by law in 1985, PCBs were detected in every one of the 190 serum samples of the pregnant women included in the two Dutch birth cohorts between 1998 and 2002 reported on in this thesis. PCBs and their hydroxylated metabolites, OH-PCBs, are both transferred across the placenta from mother to fetus.

Our primary aim was to determine whether prenatal exposure to PCBs and OH-PCBs is associated with neurological and behavioral outcomes up to and including adolescence. Our secondary aim was to determine whether prenatal exposure to these compounds is associated with hormonal development, including thyroid hormone metabolism and pubertal development.

Overview of neurotoxic effects of exposure to environmental chemicals

In Part 1 we provide an overview of what is known about the effects of various POPs on childhood neurodevelopmental outcomes up to 18 years of age (**Chapter 2**). Predominantly, researchers found that exposure to PCBs and OH-PCBs is inversely associated with attention and motor and mental development. A few studies reported positive associations. Exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs, used as flame retardants for instance) had negative effects on mental and psychomotor development and IQ at preschool age and attention at school age. Exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE), a degradation product of the insecticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), had negative effects on psychomotor development in early infancy, as well as on attention at school age. This compound was also found to increase behavior resembling attention deficit hyperactivity disorder in children at school age. In addition, our overview provides information on what is known about the effects of other chemicals, such as perfluorinated compounds, phthalates and bisphenol A (BPA). The latter two were used as plasticizers in plastics. Phthalates possibly play a role in the pathogenesis of autism spectrum disorders and there might be a genetic influence on the association between exposure to phthalates and attention problems in children with ADHD. Exposure to BPA was found to be associated with child behavior, affecting boys and girls differently. Regarding exposure to perfluorinated compounds no,

or inverse, associations were reported with attention at school age. From the overview we may conclude that exposure to environmental chemicals affects neurological development and behavioral outcomes in children in several domains, including attention and motor and mental development. Moreover, there is the suggestion that boys are more vulnerable to the harmful effects of exposure to environmental chemicals than girls.

Longitudinal cohort study from birth until adolescence

In Parts 2 and 3 we report on the results of our prospective longitudinal observational studies in two Dutch birth cohorts. The first cohort consisted of 104 mother-infant pairs included between 1998 and 2000 in the RENCO study (Risk of Endocrine Contaminants on Human Health study). The second cohort consisted of 90 mother-infant pairs included between 2001 and 2002 in the GIC study (Groningen Infant COMPARE study, which stands for Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Environmental Mixtures of Organohalogenes). Pregnant women in the northern part of the Netherlands were invited to participate by their midwife or obstetrician. The mothers were of western European origin and had no serious illnesses or complications during pregnancy or delivery. All the children were singletons, and full term-born at 37 to 42 weeks' gestation and had no congenital anomalies or diseases. We collected maternal serum samples during the second and/or third trimester of pregnancy in both cohorts. In all these samples we determined the levels of PCB-153, 4-OH-PCB-107, 4-OH-PCB-146, and 4-OH-PCB-187. In the RENCO study, we also measured nine other PCBs (105, 118, 138, 146, 156, 170, 180, 183 and 187) and three other OH-PCBs (3-OH-PCB-153, 3'-OH-PCB-138 and 4'-OH-PCB-172). In the GIC study, we also measured five PBDEs, DDE, pentachlorophenol (PCP), and hexabromocyclododecane (HBCDD).

Exposure to environmental chemicals and neurological functioning

In Part 2 we report on the results of our explorative studies on the effects of prenatal exposure to environmental chemicals on neurodevelopmental outcomes from birth up to and including adolescence. We assessed the spontaneous motor repertoire, including the quality of general movements (GMs) in 97 children at the age of 3 months (**Chapter 3**). The most important finding was that higher prenatal levels of the compound 4-OH-PCB-107 were associated with less than optimal of motor development. We also found that higher exposure to some PCBs was associated with fewer age-adequate movements, such as fewer midline movements, less manipulation of the children with their hands or feet, and fewer antigravity movements. The exception was 4'-OH-PCB-172. This compound was associated with more age-adequate movements. A third finding was that higher exposure to PCB-118 was associated with a cramped movement character, a less optimal outcome than a normal smooth and fluent movement character.

At 3 months of age, we also assessed infants' neurological functioning using Touwen's age-specific neurologic examination. This examination includes observations of posture and motility, muscle tone regulation, reflexes and assessment of the function of cranial nerves (Chapter 4). We found that higher prenatal exposure to 4-OH-PCB-107 was associated with less than optimal neurological functioning in boys. By contrast, PCB-146 correlated with a higher optimality score on neurological functioning. Nine of the ten PCBs we measured and the sum of all ten PCBs were associated with higher scores on visuomotor and/or sensorimotor functioning.

At the age of 18 and/or 30 months, we assessed children's mental and motor outcomes using Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) in 181 children included in both birth cohorts (Chapter 5). The most important finding was that OH-PCBs were more frequently associated with neurological outcomes at these ages compared with PCBs. Higher exposure to 4-OH-PCB-187 was associated with delayed mental development at 18 months, and four OH-PCB congeners, and the sum of the measured OH-PCBs, correlated positively with mental development at 30 months. The compound 4'-OH-PCB-172 associated positively with motor development at 30 months. This compound also associated with more age-adequate movements at 3 months of age, as described in Chapter 3. Regarding PCBs, we found that higher exposure to PCB-153 was negatively associated with mental development at 18 months, but not at 30 months. In Chapter 5 we also reported on the effects of prenatal exposure to PBDEs, DDE, PCP and HBCDD on neurological outcomes at 18 months. No associations were found between these chemicals and neurological outcomes, except for a marginally significant association between BDE-99 and delayed mental development.

To assess whether the effects found at younger ages have clinical consequences for outcomes at adolescence, we invited mothers and children of both birth cohorts to participate in a follow-up study. We assessed cognition and motor performance in 101 children at the age of 13 to 15 years (Chapter 6). Intelligence was assessed using a shortened form of the Wechsler Intelligence Scale for Children, third edition, Dutch version (WISC-III-NL), attention was assessed using subtests of the Test of Everyday Attention for Children, Dutch Version (TEA-Ch-NL), verbal memory was assessed using a standardized Dutch version of the Rey's Auditory Verbal Learning Test (AVLT). Motor performance was assessed using the Movement Assessment Battery for Children (Movement-ABC). We found that higher prenatal exposure to OH-PCBs was associated with better performance on sustained attention and better scores on balance. We found a marginally significant association between PCB-183 and HBCDD and lower intelligence levels. Although all the children scored within the range of normal development, those with a lower score on verbal memory had higher prenatal levels of PCBs, OH-PCBs and PBDE-154. The compounds PBDEs, DDE and PCP were not associated with borderline or abnormal cognitive and motor outcomes at adolescence. Overall, the results of the study described in Chapter 6 suggest that prenatal background

exposure to POPs, measured between 1998 and 2002 in the Netherlands, does not have clinically relevant consequences for cognitive and motor outcomes at adolescence.

Endocrine disrupting effects of environmental chemicals

In Part 3 we report on endocrine disrupting effects of environmental chemicals. Because thyroid hormones are essential for the developing brain, disturbances of thyroid hormone metabolism might be an underlying mechanism for the neurotoxic effects of environmental chemicals. We therefore assessed whether prenatal levels of PCBs and OH-PCBs were associated with thyroid hormone parameters in cord blood and serum samples at 3 and 18 months in 100 mother-infant pairs (**Chapter 7**). The most important finding was that PCBs showed positive correlations with cord triiodothyronine (T3), negative correlations with cord reverse T3, and positive correlations with the cord T3/rT3 ratio. The T3/rT3 ratio is an indicator of deiodinase type 3 activity. This finding suggests that background exposure to PCBs might influence thyroid hormone metabolizing enzymes, such as iodothyronine deiodinases, during fetal life. A second finding is that 4-OH-PCB-107 correlated with thyroxine (T4) at 3 months and with T4, T4 sulfate and T3 at 18 months. This compound was found to be associated with less than optimal neurological development at the age of 3 months, as described in Chapters 3 and 4. No correlations were found between PCBs and T4, thyroid stimulating hormone and thyroid-binding globulin in cord blood.

Because environmental chemicals might have endocrine disrupting effects, and pubertal development is a multifaceted process that is controlled by several hormonal mechanisms, exposure to PCBs might interfere with pubertal development. Therefore, we assessed whether prenatal exposure to environmental chemicals was associated with pubertal development in adolescents (**Chapter 8**). Children of both birth cohorts were invited to participate in the follow-up study. We assessed the development of 101 adolescents using the pubertal stages according to Marshall and Tanner and we assessed testicular volume using a Prader orchidometer. The children were assessed by a trained physician or they did a validated self-assessment based on realistically colored pictures in the clinic. The adolescents also completed a questionnaire on the onset of pubertal characteristics. We found that higher prenatal exposure to PCBs was associated with advanced pubertal development in both boys and girls. The first important finding was that higher prenatal exposure to PCBs was associated with higher Tanner stages for pubic hair, especially in boys, with larger testicular volume and with change of voice occurring at a younger age. A second finding was that OH-PCBs seem to have less effect on pubertal development than PCBs. The compounds PBDEs, DDE, PCP, and HBCDD were not associated with pubertal development.

The studies reported on in this thesis provided insight into the effects of prenatal exposure to environmental chemicals on child development, especially on neurological and hormonal development. Taken together, prenatal exposure to PCBs can have positive as well as negative effects on neurodevelopmental outcomes at several ages between birth and adolescence. The latest measurements on neurodevelopmental outcomes in this longitudinal prospective study suggest that prenatal background exposure to PCBs, measured between 1998 and 2002 in the Netherlands, does not have clinically relevant consequences for cognitive and motor outcomes at adolescence. Regarding pubertal outcomes at adolescence, we found that higher prenatal exposure to PCBs was associated with advanced pubertal development in both boys and girls.

Future studies should focus on levels of chemical exposure during adolescence to determine whether postnatal exposure interferes with neurological and pubertal development. Most of the compounds reported on in our studies are already banned by law, but there is growing evidence that new chemicals, like bisphenol A, might also have endocrine disrupting effects. Future research should therefore also focus on more recently produced chemicals and the possible underlying mechanism of toxicity. Our findings demonstrate that relatively low exposure to environmental chemicals is related to developmental outcomes as long as 13 to 15 years after exposure. This raises grave concern about the effects of man-made compounds on child development. It underlines the importance of exercising extreme caution when it comes to using existing chemicals and to introducing new ones.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De focus van dit proefschrift ligt op de invloed van prenatale blootstelling aan omgevingsstoffen op de ontwikkeling van kinderen. Verschillende chemische verbindingen zijn resistent tegen chemische en biologische afbraak en kunnen zich opstapelen in de voedselketen. Door deze eigenschappen kunnen de stoffen nog decenia lang in het milieu aanwezig blijven ondanks een verbod op de productie en het gebruik van deze stoffen. Mensen worden nog steeds blootgesteld aan deze stoffen, met name via voedsel, drinkwater en lucht. Voorbeelden van dergelijke persistente organische verbindingen (persistent organic pollutant, POP) zijn polychloorbifenylen (PCB's), die tussen 1929 en 1985 werden gemaakt voor toepassing in een verscheidenheid aan producten zoals koelmiddelen in warmtesystemen en weekmakers in plastics. Ondanks het feit dat de productie en het gebruik in Nederland al sinds 1985 verboden is, waren PCB's detecteerbaar in alle 190 serummonsters van de zwangere vrouwen die tussen 1998 en 2002 zijn geïncubeerd in de twee Nederlandse geboortecohorten van de studies beschreven in dit proefschrift. Zowel PCB's als hun gehydroxyleerde metabolieten (OH-PCB's) worden via de placenta overgedragen van de moeder naar de foetus.

Het primaire doel van dit proefschrift was om te bepalen of prenatale blootstelling aan PCB's en OH-PCB's is geassocieerd met neurologische en gedragsmatige uitkomsten tot in de pubertijd. Het tweede doel was om te bepalen of prenatale blootstelling aan deze stoffen was geassocieerd met de hormonale ontwikkeling waaronder het schildklierhormoonmetabolisme en de puberteitsontwikkeling.

Overzicht van neurotoxische effecten van omgevingsstoffen

In Deel 1 geven we een overzicht over wat bekend is over de effecten van blootstelling aan verschillende POPs op de neurologische ontwikkeling van kinderen tot aan volwassenheid (**Hoofdstuk 2**). Hogere blootstelling aan PCB's en OH-PCB's bleek overwegend negatieve effecten te hebben op aandacht, en motorische en mentale ontwikkeling, terwijl enkele studies positieve effecten rapporteerden na hogere blootstelling. Betreffende blootstelling aan gepolybromeerde difenylethers (PBDEs, bijvoorbeeld gebruikt als vlamvertrager), werden slechtere mentale en psychomotorische ontwikkeling en een lager intelligentieniveau gevonden op peuterleeftijd, en slechtere aandacht op schoolleeftijd. Betreffende blootstelling aan dichloordifenyldichloorethyleen (DDE), een afbraakproduct van de insecticide dichloordifenyiltrichloorethaan (DDT), werd ook een slechtere psychomotorische ontwikkeling gevonden op vroege kinderleeftijd, evenals slechtere aandacht op schoolleeftijd. Deze chemische verbinding werd ook in verband gebracht met een toename van gedrag passend bij aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) op schoolleeftijd. Tevens geven we een kort overzicht over wat bekend is over de effecten van andere chemicaliën, zoals geperfluoreerde stoffen, ftalaten en bisfenol A (BPA), waarvan de laatste twee werden

gebruikt bij de productie van plastics. Ftalaten spelen mogelijk een rol bij de pathogenese van autisme spectrum stoornissen, en er is een mogelijke genetische invloed op de associatie tussen de blootstelling aan ftalaten en aandachtsproblemen in kinderen met ADHD. Blootstelling aan BPA bleek geassocieerd met het gedrag van kinderen, waarbij verschillen tussen jongens en meisjes werden gevonden. Betreffende blootstelling aan geperfluoreerde stoffen werden geen of omgekeerde associaties gevonden met aandacht op schoolleeftijd. Op basis van de bevindingen in de overview, kunnen we concluderen dat blootstelling aan omgevingsstoffen de neurologische ontwikkeling en gedragsmatige uitkomsten in kinderen op verschillende domeinen kan beïnvloeden, waaronder de aandacht, en de motorische en mentale ontwikkeling, en dat jongens mogelijk kwetsbaarder zijn voor de schadelijke effecten van blootstelling aan omgevingsstoffen dan meisjes.

Longitudinale cohort studie van geboorte tot in pubertijd

In de Delen 2 en 3 van dit proefschrift rapporteren we over de resultaten van onze prospectieve longitudinale observationele studie in twee Nederlandse geboortecohorten. Het eerste cohort bestaat uit 104 moeder-kind paren die geïncludeerd zijn tussen 1998 en 2000 in de RENCO-studie (Risk of Endocrine Contaminants on human health-studie). Het tweede cohort bestaat uit 90 moeder-kind paren die geïncludeerd zijn tussen 2001 en 2002 in de GIC-studie (Groningen-Infant-COMPARE studie, wat staat voor Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Environmental Mixtures of Organohalogenen). Zwangere vrouwen uit de drie noordelijke provincies van Nederland werden door hun verloskundige of gynaecoloog uitgenodigd om deel te nemen. De moeders waren van West-Europese origine, en er waren geen ernstige ziektes of complicaties tijdens de zwangerschap of bevalling. De kinderen waren allemaal eenlingen, en á terme geboren na een zwangerschapsduur van 37 tot 42 weken en hadden geen aangeboren afwijkingen of ziektes. We verzamelden maternale serummonsters tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap in beide cohorten. In al deze samples werden de niveau's van PCB-153, 4-OH-PCB-107, 4-OH-PCB-146, en 4-OH-PCB-187 gemeten. In de RENCO-studie werden ook nog negen andere PCB's gemeten (105; 118; 138; 146; 156; 170; 180; 183; 187) en drie andere OH-PCB's (3-OH-PCB-153; 3'-OH-PCB-138; 4'-OH-PCB-172). In de GIC-studie werden ook vijf PBDE's, DDE, pentachloorfenol (PCP) en hexabroomcyclododecaan (HBCDD) gemeten.

Blootstelling aan omgevingsstoffen en neurologisch functioneren

In Deel 2 van dit proefschrift rapporteren we over de resultaten van onze exploratieve studies over de effecten van prenatale blootstelling aan omgevingsstoffen op neurologische uitkomsten van geboorte tot in de pubertijd. We beoordeelden de spontane bewegingen, waaronder de 'general movements' in 97 kinderen op de leeftijd van drie maanden

(**Hoofdstuk 3**). De belangrijkste bevinding was dat hogere prenatale blootstelling was geassocieerd met minder optimale motorische ontwikkeling. We vonden tevens dat hogere blootstelling aan enkele PCB's was geassocieerd met minder leeftijdsadequate bewegingen, zoals minder bewegingen over de middellijn, minder manipulatie door de kinderen met hun handen en voeten, en minder bewegingen tegen de zwaartekracht in. De uitzondering was 4'-OH-PCB-172. Deze stof was geassocieerd met meer leeftijdsadequate bewegingen. Een derde bevinding was dat kinderen met een hogere blootstelling aan PCB-118 vaker een krampachtig bewegingspatroon lieten zien, wat een minder optimale uitkomst is dan een normaal vloeiend bewegingspatroon.

Op de leeftijd van 3 maanden hebben we ook het neurologisch functioneren beoordeeld met behulp van de leeftijdsspecifieke neurologische beoordeling volgens Touwen. Hiermee worden houdingen en bewegingen, spierspanningsregulatie, reflexen en de functie van de hersenzenuwen beoordeeld (**Hoofdstuk 4**). We vonden dat prenatale blootstelling aan 4-OH-PCB-107 was geassocieerd met minder optimaal neurologisch functioneren bij jongens. Daarentegen was PCB-146 gecorreleerd met een hogere optimaliteits score op neurologisch functioneren. Negen van de tien gemeten PCB's, en de som van alle gemeten PCB's, was geassocieerd met hogere scores op het visuomotorisch en sensorimotorisch functioneren.

Op de leeftijd van 18 en/of 30 maanden beoordeelden we de mentale en motorische uitkomsten met behulp van de Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) van 181 kinderen die geïnccludeerd waren in beide cohorten (**Hoofdstuk 5**). De belangrijkste bevinding was dat OH-PCB's vaker geassocieerd waren met neurologische uitkomsten op deze leeftijden dan PCB's. Hogere blootstelling aan 4-OH-PCB-187 was geassocieerd met een vertraagde mentale ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden, en vier OH-PCB's en de som van de gemeten OH-PCB's, waren positief gecorreleerd met de mentale ontwikkeling op de leeftijd van 30 maanden. De metaboliet 4'-OH-PCB-172 was positief geassocieerd met motorische ontwikkeling op de leeftijd van 30 maanden. Deze metaboliet was ook geassocieerd met meer leeftijdsadequate bewegingen op de leeftijd van 3 maanden, zoals beschreven in hoofdstuk 3. Met betrekking tot PCB's vonden we dat hogere blootstelling aan PCB-153 geassocieerd was met een minder goede mentale ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden, maar niet op 30 maanden. In hoofdstuk 5 rapporteren we tevens over de effecten van prenatale blootstelling aan PBDE's, DDE, PCP en HBCDD op de ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden. Er werden geen associaties gevonden tussen deze chemische stoffen en neurologische uitkomsten op de leeftijd van 18 maanden, met uitzondering van een marginaal significante associatie tussen BDE en vertraagde mentale ontwikkeling.

Om te beoordelen of de effecten die gevonden werden op jongere leeftijd klinische consequenties hebben voor de ontwikkeling tijdens de pubertijd, nodigden we de moeders en kinderen van beide cohorten uit om deel te nemen aan een vervolgstudie. We beoordeelden de cognitie en de motoriek bij 101 kinderen op de leeftijd van 13 tot 15 jaar (**Hoofdstuk**

6). Intelligentie werd beoordeeld met behulp van een verkorte versie van de Wechsler Intelligence Scale for Children, derde editie, Nederlandse versie (WISC-III-NL), aandacht werd beoordeeld met behulp van subtesten van de Test of Everyday Attention for Children, Nederlandse versie (TEA-Ch-NL), en verbaal geheugen werd beoordeeld met behulp van een gestandaardiseerde Nederlandse versie van de Rey's Auditory Verbal Learning Test (AVLT). De motoriek werd beoordeeld met behulp van de Movement Assessment Battery for Children (Movement-ABC). We vonden dat hogere prenatale blootstelling aan OH-PCB's was geassocieerd met betere prestatie op volgehouden aandacht en met betere scores voor evenwicht. We vonden marginaal significante associaties tussen PCB-183 en HBCDD en lagere intelligentieniveaus. Alhoewel alle kinderen scoorden binnen de range van een normale ontwikkeling, waren hogere prenatale niveaus van PCB's, OH-PCB's en PBDE-154 geassocieerd met een minder goed verbaal geheugen. PBDEs, DDE en PCP waren niet geassocieerd met subklinisch of abnormale cognitieve of motorische uitkomsten tijdens de pubertijd. Samenvattend suggereren de resultaten van de studie zoals beschreven in hoofdstuk 6 dat prenatale achtergrondblootstelling aan persisterende omgevingsstoffen, gemeten tussen 1998 en 2002 in Nederland, geen klinisch relevante consequenties voor de cognitieve en motorische uitkomsten tijdens de pubertijd.

Hormoonverstorende effecten van omgevingsstoffen

In Deel 3 rapporteren we over hormoonverstorende effecten van omgevingsstoffen. Omdat schildklierhormonen essentieel zijn voor het zich ontwikkelende brein, zijn verstoringen in het schildkliermetabolisme een mogelijk onderliggend mechanisme voor de neurotoxische effecten van omgevingsstoffen. Daarom hebben we onderzocht of prenatale niveaus van PCB's en OH-PCB's zijn geassocieerd met schildklierhormoonparameters in navelstreng bloedmonsters en in serummonsters van de kinderen op de leeftijd van 3 en 18 maanden bij 100 moeder-kind paren (**Hoofdstuk 7**). De meest belangrijke bevinding was dat PCB's positief waren gecorreleerd met navelstreng triiodothyronine (T3), negatief met navelstreng reverse T3 (rT3) en positief met de navelstreng T3/rT3 ratio, wat een indicator is voor deiodinase-3 activiteit. Deze bevinding suggereert dat achtergrondblootstelling aan PCB's bepaalde enzymen in het schildklierhormoonmetabolisme, zoals iodothyronine deiodinases kunnen beïnvloeden tijdens het foetale leven. Een tweede bevinding is dat 4-OH-PCB-107 gecorreleerd was met thyroxine (T4) op 3 maanden, en met T4, T4-sulfaat en T3 op de leeftijd van 18 maanden. Deze metaboliet was ook geassocieerd met minder optimale neurologische ontwikkeling op de leeftijd van 3 maanden, zoals beschreven in de hoofdstukken 3 en 4. Er werden geen correlaties gevonden tussen PCB's en T4, thyreoid-stimulerend hormoon (TSH) en het thyroxine-bindend globuline in navelstreng bloed.

Omdat omgevingsstoffen mogelijk ook hormoonverstorende effecten hebben, en de puberteitsontwikkeling een veelzijdig proces is dat onder invloed staat van verschillende hormonale mechanismes, kunnen PCB's mogelijk interfereren met de puberteitsontwikkeling. Daarom hebben wij onderzocht of prenatale blootstelling aan omgevingsstoffen is geassocieerd met de puberteitsontwikkeling van adolescenten (**Hoofdstuk 8**). Kinderen van beide cohorten werden uitgenodigd om deel te nemen aan een vervolgonderzoek. We beoordeelden de puberteitsontwikkeling van 101 adolescenten met behulp van de puberteitsstadia volgens Marshall en Tanner en beoordeelden het testesvolume met behulp van een Prader orchidometer. De puberteitsontwikkeling werd beoordeeld in de kliniek door een getrainde medisch onderzoeker, of door de adolescenten zelf met behulp van een gevalideerde methode voor zelf-beoordeling waarbij gebruik werd gemaakt van realistisch-gekleurde plaatjes. De adolescenten vulden tevens een vragenlijst in over het begin van de aanwezigheid van puberteitskenmerken. We vonden dat hogere prenatale blootstelling aan PCB's was geassocieerd met een meer gevorderde puberteitsontwikkeling in zowel jongens als meisjes. De eerste belangrijke bevinding was dat hogere prenatale blootstelling aan PCB's was geassocieerd met hogere Tanner stadia voor schaambeharing, met name in jongens, en met grotere testesvolume en met een jongere leeftijd ten tijde van het krijgen van de baard in de keel. Een tweede bevinding is dat OH-PCB's puberteitsontwikkeling minder lijken te beïnvloeden dan PCB's. De stoffen PBDE's, DDE, PCP en HBCDD waren niet geassocieerd met de puberteitsontwikkeling.

De studies in dit proefschrift geven inzicht in de effecten van blootstelling aan omgevingsstoffen op de ontwikkeling van kinderen, met name op de neurologische en hormonale ontwikkeling, vanaf de geboorte tot en met de puberteit. De productie en het gebruik van het merendeel van de stoffen waarover gerapporteerd is zijn reeds bij wet verboden, maar er is steeds meer bewijs dat nieuwe door de industrie vervaardigde chemische verbindingen, zoals BPA, mogelijk ook hormoonverstorende effecten kunnen hebben. Toekomstig onderzoek zal daarom ook moeten focussen op meer recentelijk geproduceerde stoffen, en op mogelijk onderliggende mechanismen voor de toxiciteit. Onze bevindingen laten zien dat relatief lage blootstelling aan omgevingsstoffen van invloed kan zijn op ontwikkelingsuitkomsten 13 tot 15 jaren later. Dit onderstreept het belang van uiterste voorzichtigheid bij het gebruik van bestaande chemicaliën en bij de introductie van nieuwe stoffen.

DANKWOORD

In de afgelopen jaren is mij geregeld gevraagd: 'Hoe krijg je dat allemaal voor elkaar?'. Hier is dan het antwoord: met de hulp van heel veel lieve mensen. Graag wil ik iedereen bedanken die eraan heeft meegeholpen dat ik met veel plezier en enthousiasme onderzoek kon doen. Een aantal mensen wil ik in het bijzonder bedanken.

Allereerst wil ik de ouders en kinderen bedanken die hebben meegedaan aan het onderzoek. Ouders, bedankt voor jullie bereidwilligheid om mee te doen, de jarenlange betrokkenheid bij het onderzoeksproject, de bloedafnames en voor het invullen van de vragenlijsten. Jongeren, bedankt voor jullie inzet tijdens de onderzoeksochtenden. Zonder jullie zou dit onderzoek niet mogelijk zijn geweest.

Hooggeachte prof. dr. A.F. Bos, beste Arie, bedankt voor de geweldige begeleiding en inspirerende samenwerking tijdens de afgelopen jaren. Bedankt voor het vertrouwen dat jij in mij hebt gehad gedurende mijn gehele MD/PhD-traject: vanaf het allereerste begin, toen ik nog twijfelde of een MD/PhD-traject wel iets voor mij zou zijn, tot aan het einde, bij de afronding van het laatste hoofdstuk binnen een korte tijd. Bedankt voor jouw enthousiasme, de kritische blik en ook de ruimte die ik kreeg voor eigen ideeën. Ondanks een vaak drukke agenda was jij altijd bereikbaar voor advies en nam jij altijd tijd voor mijn vragen. Ik had mij geen betere promotor kunnen wensen!

Hooggeachte prof. dr. P.J.J. Sauer, beste professor Sauer, uw gedrevenheid voor onderzoek naar de invloed van milieuverontreinigende stoffen heeft mij extra gemotiveerd tijdens mijn promotietraject. Bedankt dat u altijd bereid was om te helpen, of het nu ging om inhoudelijke feedback of om het afdraaien van bloedmonsters op de eerste onderzoeksdag. Bedankt voor uw hulp bij de opzet van het onderzoeksproject en bij de aanvraag voor de medisch etische toetsingscommissie en voor alle waardevolle commentaren bij de manuscripten.

Zeergeleerde dr. G. Bocca, beste Gianni, bedankt voor de fijne begeleiding. Jouw expertise op het gebied van kinderendocrinologie hebben extra verdieping gebracht in mijn onderzoeksproject. Ik zie er naar uit om met jou te blijven samenwerken aan de manuscripten betreffende metabole en endocrinologische uitkomsten.

Zeergeleerde dr. K.N.J.A. Van Braeckel, beste Koen, bedankt voor het enthousiasme waarmee jij mij hebt geïntroduceerd binnen het vakgebied van de kinderneuropsychologie. Dankzij jou heb ik met ontzettend veel plezier neuropsychologische testen afgenomen en

de resultaten ervan geïnterpreteerd. Merci voor jouw enthousiasme en betrokkenheid, ook vanuit Amerika.

Graag wil ik de leden van de leescommissie, prof. dr. M. van den Berg, prof. dr. M. van Eck van der Sluijs-van de Bor en prof. dr. B.H.R. Wolffenbuttel, hartelijk bedanken voor het kritisch lezen en beoordelen van dit proefschrift.

Artsen, fellows en studenten van de afdeling Neonatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen, bedankt voor jullie kritische opmerkingen en waardevolle feedback tijdens de neonatologie research besprekingen en voor de gezellige momenten tijdens congressen.

Beste collega-onderzoekers en studenten, Anne, Annemiek, Baukje, Britt, Hanneke, Janneke, Janyte, Jorijn, Jozien, Lori, Marrit, Martin, Michelle, Michelle, Mirthe, Nynke, Rosanne, Sara, Tjitske, Vera, Willemien en Ytina, bedankt voor de feedback tijdens neo-research besprekingen, de hulp bij het afdraaien van bloedmonsters, de kopjes thee en koffie, en alle gezelligheid tijdens congressen, cursussen en lunchpauzes! Marrit, bedankt voor de fijne begeleiding tijdens mijn wetenschappelijke stage en voor het enthousiasmeren om onderzoek te doen. Tjitske, bedankt voor alle 'mom-talks'. Britt en Michelle, ik heb jullie met heel veel plezier begeleid, bedankt voor jullie enthousiasme.

Mede-auteurs dr. Elise Roze, dr. Shalini Soechitram, dr. Lisethe Meijer en prof. dr. Theo Visser, bedankt voor jullie inzet voor het onderzoeksproject en voor de inhoudelijke en taalkundige toevoegingen aan de artikelen.

Secretaresses van de neonatologie en van de kinderendocrinologie, Janette Tienkamp, Joke de Jonge, Grace Heyne, en Renée Staal, bedankt voor alle adresetiketten, kopietjes, ingescande documenten en het plannen van afspraken met mijn promotoren. Aad van Mourik, bedankt voor het verwerken van alle declaraties en voor de financiële overzichten.

Dr. Titia Brantsma - van Wulfften Palthe en prof. dr. A.E.J. Dubois, bedankt voor alle tijd en moeite die jullie hebben gestoken in het corrigeren van de Engelse teksten.

De Junior Scientific Masterclass wil ik bedanken voor de mogelijkheid die ik heb gekregen om dit onderzoek uit te voeren in de vorm van een MD/PhD-traject. De onderzoeksschool Behavioral and Cognitive Neurosciences van de Rijksuniversiteit te Groningen wil ik bedanken voor de mogelijkheid om cursussen te volgen.

De prenatale laboratoriumbepalingen verricht binnen het onderzoeksproject waren mogelijk door subsidiëring vanuit de Europese Commissie via het Environment and Climate Program (ENVCT96-0170) en het Life Science Program (QLK4-CT-2000-0261). Alle mensen die betrokken zijn geweest bij het analyseren van de prenatale niveaus van de omgevingsstoffen binnen het onderzoeksproject, o.a. prof. dr. A. Brouwer en zijn collega's van de afdeling Environmental Toxicology & Ecogenomics van de Vrije Universiteit te Amsterdam, wil ik bedanken voor hun inzet.

Graag wil ik ook een aantal mensen bedanken die niet zozeer hebben geholpen bij de totstandkoming van dit proefschrift, maar wel een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan het onderzoeksproject. Medewerkers van de prikkamer in het Beatrix Kinderziekenhuis, bedankt voor alle bloedafnames. Medewerkers van het Projecten-Laboratorium en het Laboratorium Bijzondere Chemie in het Universitair Medisch Centrum Groningen, Roelof Bekkema, Martijn van Faassen, prof. dr. Bert Groen, Jan Koerts, Henk Nijeboer, Albert Oosterhoff, Dorothea de Reus en andere laboranten die hebben meegeholpen bij de analyses, bedankt voor alle inhoudelijke en praktische hulp omtrent laboratoriumbepalingen. Dankzij jullie hulp heb ik mijn weg kunnen vinden op het laboratorium en hoop ik binnenkort statistische analyses te kunnen verrichten m.b.t. hormonen, metabole parameters, en niveaus van huidige omgevingsstoffen. Ronald van der Wal, analist bij het Diagnostisch Laboratorium Endocrinologie van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, bedankt voor het verrichten van de laboratoriumbepalingen, waardoor we kunnen analyseren of de omgevingsstoffen invloed hebben op schildklierhormoonparameters tijdens de puberteit. Dr. Marja Lamoree, Jacco Koekkoek en Gerda Hopman van de afdeling Environmental Bioanalytical Chemistry van de Vrije Universiteit te Amsterdam, bedankt voor jullie betrokkenheid en de inzet voor het onderzoeksproject.

Beste dr. Jana van Vliet-Ostaptchouk, bedankt voor de fijne samenwerking tot nu toe, en voor alle hulp en betrokkenheid bij het onderzoeksproject. Ik zie er naar uit om met jou samen te werken aan de analyses m.b.t. de effecten van hormoonverstorende stoffen op metabole uitkomsten.

Lieve vrienden en vriendinnen, bedankt voor jullie betrokkenheid, interesse en gezelligheid. Gerdine, bedankt voor de prachtige illustratie op de cover van dit proefschrift. Lieve Jacolien, bedankt voor alle wijze en weloverwogen adviezen waarmee jij mij verder hebt geholpen tijdens mijn promotietraject. Ik vind het ontzettend fijn dat jij vandaag mijn paranif wilt zijn, maar nog fijner dat jij mijn vriendin bent!

Familie en schoonfamilie, bedankt voor jullie meeleven tijdens mijn promotie-onderzoek, de gezellige afleiding, en voor alle liefde voor Leon tijdens de oppasdagen. Lieve papa en mama, van jongs af aan hebben jullie mij de vrijheid gegeven om te kiezen wat ik zelf graag zou willen. Bedankt voor die vrijheid en het vertrouwen in de keuzes die ik heb gemaakt, wat ik ook was gaan doen. Betrokken vanaf de zijlijn hebben jullie mij bezig gezien de afgelopen jaren. Lieve Jan Ubbo, fijn dat jij vandaag naast mij wilt staan. Lieve Margreet, wat ben ik blij en trots dat ik jou als zus mag hebben, jij staat altijd voor mij klaar!

Lieve Fer, zonder jou had ik dit allemaal nooit kunnen doen. Jij was er voor mij wanneer ik de kamer rond stuiterde in mijn enthousiasme, maar ook wanneer ik mij té veel dingen had voorgenomen waardoor het op momenten stress bracht. Jouw optimisme, relaxtheid en onvoorwaardelijke liefde hebben mij geholpen om te komen waar wij nu zijn. Geweldig dat ik jouw vrouw mag zijn en dat jij zo'n ontzettend lieve en toegewijde papa bent voor onze jongens!

Lieve Leon en Nathan, jullie maken mij iedere dag zo gelukkig, jullie zijn prachtig!

ABOUT THE AUTHOR

Sietske (Annette) Berghuis was born on March 14th, 1989, in Groningen, the Netherlands. In 2007, she graduated from Gomarus College, a secondary school in Groningen. Subsequently, she successfully completed the first year (propedeuse) in Life Science and Technology at the University of Groningen. In 2008 she started studying Medicine at the University of Groningen. Because of her special interest in Pediatrics, she started a research project at the department on Neonatology at the University Medical Center in Groningen (UMCG) in the third year of her study under supervision of prof. dr. A.F. Bos. This project triggered her enthusiasm for doing research and led to a successful application for an MD/PhD trajectory in 2013. Sietske combined her research project with clinical rotations at the UMCG and at Nij Smellinghe in Drachten. She has done her final clinical rotations at the Department of Pediatrics of Nij Smellinghe in Drachten and at the Department of Pediatric and Adolescent Psychiatry at Accare in Groningen. Currently, Sietske is working as a medical researcher at the Department of Pediatrics of the UMCG. Her current research focuses on the effects of postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals on adolescent health. She is married to Fer Ledelay and they live together with their sons Leon and Nathan in Bedum.

ABBREVIATIONS

ADHD:	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ASD:	Autism Spectrum Disorder
AVLT:	Auditory Verbal Learning Test
BASC:	Behavior Assessment System for Children
BPA:	bisphenol A
BSID:	Bayley Scales of Infant Development
CADS :	Conners' ADHD/DSM-IV Scales
CBCL:	Child Behavior Checklist
CDI:	communicative development indices
CNS:	central nervous system
CPT:	Continuous Performance Test
CRS-T:	Conners' Rating Scale for Teachers
D1, 2, 3:	iodothyronine deiodinases type 1, 2 and 3
DBD:	Disruptive Behavior Disorders Rating Scale
DCD-Q:	Developmental Coordination Disorder Questionnaire
DDE:	dichlorodiphenyldichloroethylene
DDT:	dichlorodiphenyltrichloroethane
FMs:	fidgety movements
fT4:	free thyroxine
GMs:	general movements
IQ:	Intelligence Quotient
IQR:	interquartile range
ITSEA:	Infant-Toddler Social and Emotional Assessment
MDI:	mental developmental index
MOS:	motor optimality score
M-ABC:	Movement Assessment Battery for Children
NBAS:	Neonatal Behavioral Assessment Scale
NEPSY:	Neuropsychological Assessment
OH-PCB:	hydroxylated polychlorinated biphenyl
OR:	odds ratio
OS:	optimality score
PBDE:	polybrominated diphenyl ether
PCB:	polychlorinated biphenyl
PDI:	psychomotor developmental index
PFC:	perfluorinated compound
PFOA:	perfluorooctanoic acid

PFOS:	perfluorooctane sulfonate
POP:	persistent organic pollutant
rT3:	reverse triiodothyronine
T3:	triiodothyronine
T4:	thyroxine
T4S:	T4 sulfate
TBG:	thyroid-binding globulin
TEA-Ch:	Test of Everyday Attention for Children
TEQ:	Toxic Equivalency Quotient
TH:	thyroid hormone
TSH:	thyroid stimulating hormone
TTR:	transthyretin
WISC:	Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI:	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence